

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МАДОПАР®**

**(MADOPAR®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* леводопа, бенсеразид;

1 таблетка містить леводопи 200 мг та бенсеразиду 50 мг у формі бенсеразиду гідрохлориду 57 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421); кальцію гідрофосфат безводний; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; кросповідон, тип В; етилцелюлоза; заліза оксид червоний (Е 172); кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію докузат; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки циліндричні, пласкі з обох сторін, блідо-червоного кольору з незначними вкрапленнями. На таблетці зверху нанесено відбиток ROCHE з шестикутником (гексагон) та хрестоподібна риска, знизу – хрестоподібна риска.

**Фармакотерапевтична група.**

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Леводопа з інгібітором декарбоксилази.

**Код АТХ** N04B A02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Допамін, нестача утворення якого у базальних гангліях спостерігається у хворих на паркінсонізм, є нейромедіатором мозку. Леводопа, або L-ДОФА (3,4-дигідрофенілаланін), є проміжною речовиною синтезу допаміну. Замісна терапія леводопою як пропрепаратом застосовується для підвищення рівня допаміну в організмі завдяки властивості добре проникати через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від допаміну. Після того, як леводопа проникає у центральну нервову систему (ЦНС), вона перетворюється у допамін за допомогою

декарбоксілази ароматичних L-амінокислот.

Допамінергічна система залучена в патогенез синдрому неспокійних ніг. Таким чином, замісна терапія леводопою ефективна також для пацієнтів із синдромом неспокійних ніг.

Після прийому внутрішньо леводопа швидко декарболізується як у церебральних, так і в екстрацеребральних тканинах з утворенням допаміну. У результаті чого більша частина застосованої леводопи не досягає базальних гангліїв, а периферичний допамін часто спричиняє небажані явища. Саме тому блокування екстрацеребрального декарбоксілювання леводопи є дуже бажаним. Це досягається шляхом одночасного застосування леводопи і бенсеразиду – інгібітора периферичної декарбоксілази.

Препарат Мадопар® є комбінацією цих речовин у відношенні 4:1 (оптимальність цього співвідношення підтверджена у клінічних дослідженнях і при терапевтичному застосуванні) і тому має при значно кращій переносимості таку ж ефективність, як леводопа, що застосовується у більш високих дозах.

Комбіноване застосування леводопи та бенсеразиду, таким чином, надає можливість компенсувати дефіцит допаміну у головному мозку.

*Фармакокінетика.*

### **Всмоктування**

Леводопа і бенсеразид всмоктуються здебільшого (66–74%) у верхніх відділах тонкого кишечника. Абсорбція однорідна і не залежить від місця. Пік концентрації леводопи у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату.

Абсолютна біодоступність леводопи після прийому препарату становить 98% (діапазон 74–112%).

Максимальні концентрації леводопи у плазмі крові і ступінь всмоктування леводопи (AUC) зростають паралельно до дози (у діапазоні доз леводопи від 50 до 200 мг).

Одночасний прийом їжі зменшує швидкість і ступінь всмоктування леводопи. При призначенні препарату Мадопар® з їжею максимальна концентрація леводопи у плазмі крові зменшується на 30% і досягається пізніше. Прийом їжі зменшує ступінь всмоктування леводопи на 15%. Сповільнення спорожнення шлунка також зменшує всмоктування.

### **Розподіл**

Леводопа проходить через слизову оболонку шлунка та гематоенцефалічний бар'єр шляхом насичуваної транспортної системи і не зв'язується з білками плазми крові. Її об'єм розподілу становить 57 л. Площа під кривою «концентрація–час» (AUC) для леводопи у спинномозковій рідині становить 12% від такої у плазмі крові.

При прийомі у терапевтичних дозах бенсеразид не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від леводопи. Він накопичується в основному у нирках, легенях, тонкому кишечнику і печінці.

### **Метаболізм**

Леводопа метаболізується двома основними шляхами (декарбоксілювання і O-метилування) і

двома другорядними шляхами (трансамінування і окиснення). Леводопа в основному метаболізується декарбоксилазою ароматичних амінокислот, яка у великих кількостях присутня у печінці, кишковому тракті, нирках і серці (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Дозування в особливих випадках»). Основними кінцевими продуктами цього шляху обміну є гомованілінова і дигідроксифенілоцтова кислоти.

Катехол-О-метилтрансфераза метилує леводопу з утворенням 3-О-метилдопи. Період напіввиведення цього основного метаболіту з плазми крові становить 15–17 годин, і у пацієнтів з паркінсонізмом, які отримують терапевтичні дози препарату Мадопар<sup>®</sup>, відбувається його накопичення.

Зменшення периферичного декарбоксилювання леводопи при сумісному призначенні з бенсеразидом призводить до більш високих концентрацій у плазмі крові леводопи і 3-О-метилдопи і більш низьких концентрацій катехоламінів (допаміну і норадреналіну) та фенолкарбоксильних кислот (гомованілінової кислоти, дигідроксифенілоцтової кислоти).

У слизовій оболонці кишечника і печінці бенсеразид гідроксильується з утворенням тригідроксibenзилгідразину. Цей метаболіт є потужним інгібітором декарбоксилази ароматичних амінокислот.

### **Виведення**

При периферичному інгібуванні декарбоксилази леводопою період напіввиведення леводопи становить 1,5 години. Період напіввиведення дещо довший (приблизно на 25%) у пацієнтів літнього віку (віком 65–78 років) з хворобою Паркінсона. Кліренс леводопи становить приблизно 430 мл/хв.

Бенсеразид майже повністю елімінується у формі метаболітів. Метаболіти виводяться головним чином із сечею (64%) і меншою мірою – з калом (24%).

*Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп.*

#### Пацієнти з порушенням функції нирок

Леводопа і бенсеразид добре метаболізуються, і менше ніж 10% леводопи виводиться з сечею у незміненому вигляді. Таким чином, пацієнтам із порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Дозування в особливих випадках»).

Немає даних про фармакокінетику леводопи у пацієнтів із порушенням функції нирок.

#### Пацієнти з порушенням функції печінки

Немає даних про фармакокінетику леводопи у пацієнтів із порушенням функції печінки.

#### Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (65–78 років) з хворобою Паркінсона період напіввиведення і АUC леводопи збільшуються на 25% порівняно з молодшими пацієнтами (34–64 роки). Статистично значущий вплив віку не має клінічного значення для режиму дозування при будь-якому показанні.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування усіх форм паркінсонізму, крім паркінсонізму лікарського походження.

Лікування ідіопатичного та симптоматичного синдрому неспокійних ніг.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Лікування неселективними інгібіторами MAO, поєднання селективних інгібіторів MAO-A та MAO-B – через ризик гіпертонічного кризу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання ендокринної системи, нирок (за винятком таких у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, які знаходяться на діалізі) або печінки у фазі декомпенсації.

Захворювання серцево-судинної системи.

Психічні захворювання з психотичним компонентом.

Вік пацієнта до 25 років (ріст кісток має завершитися).

Закритокутова глаукома.

Вагітність та жінки репродуктивного віку, які не застосовують надійні методи контрацепції. Якщо під час лікування препаратом Мадопар® настає вагітність, препарат слід негайно відмінити з огляду на фактори, зазначені у розділі «Особливості застосування». Рішення стосовно схеми відміни препарату слід приймати індивідуально.

Існує підозра, що леводопа може спровокувати активність злоякісної меланоми. Саме тому препарат Мадопар® не слід призначати хворим на злоякісну меланому або пацієнтам зі злоякісною меланомою в анамнезі.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### *Фармакокінетичні взаємодії*

Тригексифенідил (антихолінергічний препарат) при одночасному застосуванні з препаратом Мадопар® у формі без модифікованого вивільнення зменшує швидкість, але не ступінь всмоктування леводопи.

Антациди знижують ступінь всмоктування леводопи на 32% у разі одночасного застосування з препаратом Мадопар®.

Сульфат заліза знижує максимальні концентрації ( $C_{max}$ ) та AUC леводопи на 30–50%, що є клінічно значущою зміною у деяких, але не в усіх пацієнтів.

Метоклопрамід збільшує швидкість всмоктування та максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) леводопи.

Домперидон може збільшувати біодоступність леводопи внаслідок посилення абсорбції препарату Мадопар® в кишечнику.

### *Фармакодинамічні взаємодії*

#### *Інгібітори моноаміноксидази*

Препарат Мадопар® не можна застосовувати одночасно з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Якщо препарат Мадопар® призначати пацієнтам, які отримують неселективні інгібітори МАО, то від припинення прийому інгібіторів МАО до початку прийому препарату Мадопар® має пройти не менше 2-х тижнів (див. розділ «Протипоказання»). Інакше існує ризик виникнення гіпертонічного кризи.

Поєднаний прийом препарату Мадопар® з селективними інгібіторами МАО-В (такими як селегілін і разагілін) або селективними інгібіторами МАО-А (такими як моклобемід) не протипоказаний. Однак в таких випадках рекомендується з обережністю коригувати дозу препарату Мадопар® залежно від ефективності і переносимості. Поєднання селективних інгібіторів МАО-А і МАО-В еквівалентне прийому неселективного інгібітору МАО, тому подібну комбінацію не слід призначати одночасно з препаратом Мадопар® (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Інші протипаркінсонічні засоби*

Допускається комбіноване застосування препарату з антихолінергічними засобами, амантадином, селегіліном, бромокриптином та агоністами допаміну, однак це може посилити не тільки бажані, а й небажані ефекти лікування. Може виникнути необхідність зниження дози препарату Мадопар® чи іншого лікарського засобу. Якщо для лікування додають інгібітор катехол-О-метилтрансферази (КОМТ), може виникнути потреба у зниженні дози препарату Мадопар®. Такий досвід є при одночасному застосуванні препарату Мадопар® і толкапону. На початку терапії препаратом Мадопар® антихолінергічні препарати не слід відмінити різко, оскільки леводопа розпочинає діяти не одразу.

#### *Загальна анестезія з галотаном*

Прийом препарату Мадопар® слід відмінити за 12–48 годин перед оперативним втручанням, оскільки у пацієнта, який отримує препарат Мадопар®, під час галотанового наркозу можливі коливання артеріального тиску та/або аритмії.

Інформація щодо анестезії з іншими анестетиками викладена у розділі «Особливості застосування».

#### *Вплив препарату Мадопар® на інші лікарські засоби*

##### *Симпатоміметики.*

Препарат Мадопар® не слід призначати одночасно з симпатоміметиками (адреналін, норадреналін, ізопротеренол, амфетамін, що стимулюють симпатичну нервову систему), оскільки він може потенціювати їхню дію. Якщо одночасне застосування визнано необхідним,

слід регулярно контролювати стан серцево-судинної системи і при потребі знижувати дозу симпатоміметиків.

#### *Антигіпертензивні лікарські засоби*

Через можливу адитивну дію препарату Мадопар® при одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів слід регулярно контролювати артеріальний тиск.

#### *Нейролептики з властивостями блокування допамінових рецепторів*

Леводопа може зменшувати антипсихотичний ефект цих лікарських засобів. Слід дотримуватися обережності при застосуванні цих лікарських засобів.

#### *Вплив інших лікарських засобів на Мадопар®*

#### *Антигіпертензивні лікарські засоби, нейролептики, опіати*

Нейролептики, опіати та антигіпертензивні лікарські засоби, що містять резерпін, пригнічують дію препарату Мадопар®.

#### *Нейролептики з властивостями блокування допамінових рецепторів*

Одночасне введення нейролептиків з властивостями блокування допамінових рецепторів, зокрема антагоністів D<sub>2</sub>-рецепторів, може спричинити зменшення або нейтралізацію антипаркінсонічного ефекту леводопи/бенсеразиду. За станом пацієнтів необхідно спостерігати щодо цього. Комбіноване призначення вищезазначених препаратів вимагає обережності.

#### *Взаємодія з їжею*

Спостерігається зменшення ефекту при прийомі препарату Мадопар® із їжею, багатою білками. Леводопа є великою нейтральною амінокислотою (LNAA) і конкурує з LNAA з харчового білка за транспортування через слизову оболонку шлунка та гематоенцефалічний бар'єр.

#### *Вплив на методи діагностики.*

Леводопа може вплинути на результати лабораторних тестів з визначення катехоламінів, креатиніну, сечової кислоти та глюкозурії. Тест на кетонів тіла в сечі може показати хибно-позитивний результат. Хибно-негативний результат може бути отриманий у разі визначення глюкозурії глюкозооксидантним методом. Тест Кумбса може показати хибно-позитивний результат.

### **Особливості застосування.**

#### *Загальні.*

#### *Застереження щодо імунологічних реакцій.*

У пацієнтів із підвищеною чутливістю можливий розвиток реакцій гіперчутливості.

#### *Застереження щодо неврологічних та психічних ефектів.*

Препарат Мадопар® не можна відмінити різко. Різка відміна препарату може призвести до злоякісного нейролептичного синдрому (підвищення температури, ригідність м'язів, а також можливі психічні зміни та підвищення рівня креатинфосфокінази у сироватці крові), який може загрожувати життю. При виникненні таких симптомів пацієнт має знаходитися під спостереженням лікаря (при необхідності має бути госпіталізований) та негайно отримувати відповідну симптоматичну терапію. Вона може включати повторне призначення препарату Мадопар® після відповідної оцінки стану пацієнта.

За станом пацієнтів необхідно ретельно спостерігати щодо можливих небажаних психічних симптомів.

Депресія може бути як клінічним проявом основного захворювання, так і може виникати на тлі лікування препаратом Мадопар®.

Препарат Мадопар® може спричинити сонливість та у рідкісних випадках – раптові епізоди засинання. Епізоди раптового засинання можуть виникати без попереджувальних ознак або попередньої сонливості та без усвідомлення пацієнтом їхнього виникнення.

Пацієнтів необхідно проінформувати про такий ризик та заборонити керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами, якщо вони відчувають сонливість або вже мали епізоди раптового засинання. При появі сонливості або епізодів раптового засинання необхідно розглянути можливість зниження дози чи відміни лікування (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

#### *Порушення контролю імпульсів.*

Порушення контролю імпульсів (нездатність протистояти раптовим імпульсам), патологічна схильність до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, адиктивні порушення поведінки та обсесивно-компульсивна поведінка (наприклад компульсивні витрати або покупки, імпульсивне переїдання або компульсивне переїдання) можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування допамінергічними засобами, зокрема препаратом Мадопар®. Вказані симптоми в основному спостерігалися при застосуванні високих доз і в цілому відповідали на зниження дози або відміну лікування.

Причинний зв'язок між прийомом препарату Мадопар® та порушеннями контролю імпульсів не встановлений. Однак пацієнти та їхні опікуни мають бути проінформовані про можливий розвиток порушень контролю імпульсів, а також необхідно проводити регулярний моніторинг щодо розвитку таких порушень. У разі виникнення таких симптомів рекомендується переглянути лікування.

#### *Застереження щодо впливу на органи зору*

Хворим із відкритокутовою глаукомою рекомендується регулярно проводити контроль внутрішньоочного тиску, оскільки теоретично леводопа може підвищити внутрішньоочний тиск.

#### *Застереження щодо взаємодії*

У разі необхідності проведення загальної анестезії терапію препаратом Мадопар® у рекомендованому режимі потрібно продовжувати до хірургічного втручання якомога довше, за винятком загальної анестезії з галотаном.

Оскільки у пацієнтів, які отримують Мадопар®, під час галотанового наркозу можливі

коливання артеріального тиску та/чи аритмії, прийом препарату Мадопар® слід відмінити за 12–48 годин до оперативного втручання. Після операції лікування препаратом Мадопар® слід відновити, поступово підвищуючи дозу до передопераційного рівня.

Слід уникати анестезії циклопропаном та галотаном хворим, для яких неможлива відміна препарату Мадопар® (наприклад, при екстрених хірургічних втручаннях).

*Медикаментозна залежність та зловживання.*

Синдром допамінергічної дисрегуляції: у деяких пацієнтів, які отримують лікування препаратом Мадопар®, спостерігався синдром дофамінової дисрегуляції, який є адиктивним розладом, що призводить до надмірного вживання цього лікарського засобу або інших допамінергічних препаратів. Перед початком лікування пацієнтів та осіб, що доглядають за пацієнтами, необхідно попередити про потенційний ризик виникнення синдрому допамінергічної дисрегуляції (див. розділ «Побічні реакції»).

*Моніторинг лікування.*

Під час фази титрування дози необхідно часто контролювати функцію печінки і нирок, формулу крові (надалі щонайменше один раз на рік).

У пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі та у пацієнтів із серцевою аритмією або ішемічною хворобою серця слід регулярно контролювати параметри серцево-судинної системи та ЕКГ. Пацієнти з гастроінтестинальною виразкою в анамнезі та пацієнти з остеомаліцією потребують особливо ретельного медичного спостереження. Пацієнтам із відкритокутовою глаукомою слід регулярно проводити контроль внутрішньоочного тиску.

Хворим з цукровим діабетом необхідно часто контролювати рівень глюкози у крові і коригувати дозу гіпоглікемічних препаратів залежно від рівня глюкози в крові.

*Злоякісна меланома.*

Епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти з хворобою Паркінсона мають вищий ризик розвитку меланоми, ніж населення в цілому (приблизно у 2–6 разів вище). Незрозуміло, чи цей підвищений ризик спостерігався у зв'язку із хворобою Паркінсона, чи завдяки іншим факторам, таким як використання леводопи у лікуванні хвороби Паркінсона. З цієї причини пацієнтам та медичним працівникам рекомендовано регулярно перевіряти шкіру щодо підозрілих змін, характерних для меланоми, під час лікування препаратом Мадопар®. Періодичні обстеження шкіри повинні здійснюватися кваліфікованими спеціалістами (наприклад дерматологом).

Лікарський засіб Мадопар® у таблетках містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тому вважається практично вільним від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

Експерименти на тваринах продемонстрували несприятливий вплив на плід, дані контрольованих клінічних досліджень відсутні. Препарат Мадопар® протипоказаний вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійні методи контрацепції (див.



розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку необхідно пройти тест на вагітність перед початком лікування з метою виключення вагітності і необхідно використовувати надійні методи контрацепції під час лікування препаратом Мадопар®.

Якщо у період лікування жінки препаратом Мадопар® настає вагітність, препарат необхідно відмінити з урахуванням факторів, які зазначені в розділі «Особливості застосування». Рішення стосовно схеми відміни препарату слід приймати індивідуально.

### Годування груддю

Безпека застосування препарату Мадопар® під час годування груддю не встановлена. Леводопа може пригнічувати лактацію. Невідомо, чи секретується бенсеразид у грудне молоко людини. У разі необхідності прийому препарату слід припинити годування груддю, тому що не можна виключити ризик неправильного розвитку скелета у новонароджених.

### *Фертильність*

Дослідження впливу препарату Мадопар® на фертильність у тварин не проводились.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Мадопар® має істотний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При виникненні сонливості та/чи раптових епізодів засинання під час прийому препарату Мадопар® слід відмовитися від керування автомобілем та від іншої діяльності (наприклад роботи з механізмами), що може наразити пацієнтів або інших осіб на небезпеку. Пацієнтів слід проінформувати про це та про необхідність утримуватись від такої діяльності доти, доки не буде набуто досвіду застосуванні препарату Мадопар®, коли можна оцінити негативний вплив препарату на виконання таких видів діяльності (див. «Особливості застосування»).

### **Спосіб застосування та дози.**

Таблетки можна подрібнювати для полегшення ковтання. Дози та інтервал між прийомами потрібно ретельно титрувати для кожного пацієнта, це стосується і пацієнтів літнього віку.

### **Хвороба Паркінсона**

Препарат слід приймати всередину, у разі можливості не менш ніж за 30 хвилин до їди або через 1 годину після їди, таким чином можна уникнути конкурентного впливу харчового білка на засвоєння леводопи (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та сприяти швидкому початку дії.

Небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, які в основному виникають на ранніх стадіях лікування, можна зменшити шляхом прийому препарату Мадопар® під час прийому їжі з низьким вмістом білка (наприклад, печиво) чи рідини або шляхом поступового підвищення дози.

## Звичайне дозування

Лікування препаратом Мадопар<sup>®</sup>, як і всіма препаратами леводопи, слід розпочинати поступово; дози підбирати на кожній стадії хвороби індивідуально та застосовувати якомога нижчу дозу. Тому нижченаведені вказівки щодо дозування слід сприймати як загальні рекомендації.

### Початок лікування

Хворим на ранній стадії хвороби Паркінсона рекомендується розпочинати лікування з прийому 50 мг леводопи 12,5 мг бенсеразиду 3–4 рази на добу. Після підтвердження переносимості схеми початкового дозування добову дозу поступово збільшують залежно від відповіді пацієнта (наприклад, чотириразові дози на добу замість триразових). Якщо хворий знаходиться під безпосереднім наглядом лікаря, коригувати дозу можна кожні 2–3 дні. Оптимальний ефект досягається загалом при добовій дозі 300–800 мг леводопи 75–200 мг бенсеразиду, яку застосовують за 3 або більше прийомів.

На підбір оптимальної дози може бути потрібно 4–6 тижнів.

Якщо виникає необхідність подальшого збільшення добової дози, це слід робити з перервою в 1 місяць.

### Підтримуюче лікування

Середня підтримуюча доза: по ½ таблетки (125 мг) 3–6 разів на добу. Кількість прийомів (не менше 3) і їхній розподіл протягом дня визначають відповідно до індивідуальних потреб хворого.

### Дозування в особливих випадках

Дозування потребує ретельного титрування для всіх пацієнтів. Поки не буде досягнуто повного ефекту препарату, хворий може, як і раніше, приймати протипаркінсонічні засоби, які не містять леводопу; при появі ефекту, однак, часто з'являється можливість поступово знижувати їхню дозу.

Пацієнти з паркінсонізмом повинні бути проінформовані, що їхній стан може тимчасово погіршитися. Пацієнтам, які відчувають значні коливання відповіді протягом дня (феномен «увімкнення - вимкнення»), слід призначати менші дози, які приймають більш часто, або перевести їх на застосування препарату Мадопар<sup>®</sup>, форма випуску із подвійним вивільненням.

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Безпека та ефективність застосування препарату Мадопар<sup>®</sup> пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика/Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп»).

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Корекція дози препарату Мадопар<sup>®</sup> не потрібна пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакокінетика/Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп»).

## Синдром неспокійних ніг (RLS)

Препарат Мадопар® приймати за 1 годину до сну. Щоб запобігти шлунково-кишковим розладам, краще прийняти препарат з їжею з низьким вмістом білка. Перед застосуванням слід уникати об'ємної, багатї на білок їжі. Як правило, препарат Мадопар® слід приймати протягом тривалого періоду. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 500 мг препарату Мадопар®.

#### Звичайне дозування

Дозування препарату Мадопар® засновано на тяжкості синдрому неспокійних ніг, оптимальний ефект визначається поступовим індивідуальним титруванням дози.

#### RLS з порушенням засинання

Якщо інше не передбачено, лікування симптомів, зокрема труднощів із засинанням, починають з дози 125 мг препарату Мадопар® ввечері перед сном. Якщо симптоми зберігаються, дозування може бути збільшено до двох доз по 125 мг.

#### RLS з порушенням засинання та підтримання сну вночі і додатковими симптомами протягом дня

Для симптомів протягом дня можна застосовувати ½-1 таблетку по мірі необхідності, враховуючи, що загальна доза протягом 24 годин не повинна перевищувати 500 мг.

Можливе неефективне лікування іноді пов'язане із взаємодією з прийомом їжі.

#### RLS внаслідок залежної від діалізу ниркової недостатності

Пацієнтам на діалізі з уремичними симптомами неспокійних ніг слід приймати ½-1 таблетку по мірі необхідності за 30 хвилин до діалізу.

#### Корекція дози при побічних реакціях/ виникненні взаємодії

У разі погіршення або ефекту рикошету слід розглянути можливість застосування додаткового лікування та зменшення дози леводопи; може виникнути потреба у поступовому припиненні застосування леводопи і заміні її на інший препарат.

#### Дозування в особливих випадках

Щоб запобігти погіршенню (тобто розвитку симптомів RLS на початку дня, загостренню симптомів і залученню інших частин тіла), не слід перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу препарату Мадопар®.

Якщо збільшується частота RLS, важливо не перевищувати максимальну добову дозу препарату Мадопар®.

#### Пацієнти з порушенням функції печінки

Безпека та ефективність застосування препарату Мадопар® пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетика/Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп»).

#### Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дози препарату Мадопар® не потрібна пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакокінетика/Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп»). Препарат Мадопар® добре переноситься пацієнтами з уремією, які отримують сеанси гемодіалізу.

## *Діти*

Лікарський засіб Мадопар® протипоказаний пацієнтам віком до 25 років.

## ***Передозування.***

Симптоми передозування якісно подібні до побічних реакцій, що спостерігаються при застосуванні препарату Мадопар® у терапевтичних дозах (див. розділ «Побічні реакції»), однак можуть бути більш вираженими.

Передозування може призвести до зазначених нижче симптомів та ознак.

*З боку центральної нервової системи:* невгамовність, ажитація, сплутаність свідомості, безсоння, рухова гіперактивність, іноді – сонливість.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання (іноді повторне), діарея.

*Кардіальні порушення та судинні розлади:* головним чином синусова тахікардія і коливання рівня артеріального тиску (артеріальна гіпер- і гіпотензія). Рідко, але найчастіше в осіб літнього віку повідомлялося про аритмії, відносно яких супутні серцево-судинні захворювання розглядали як причинні фактори. Також спостерігалися мимовільні рухи (див. розділ «Побічні реакції»).

## Лікування.

Необхідно контролювати життєво важливі функції пацієнта та вжити допоміжних заходів залежно від клінічного стану пацієнта.

При передозуванні високими дозами та при прогнозованих серйозних небажаних наслідках у першу годину показане застосування активованого вугілля у дозі 1 г/кг. При передозуванні дуже високими дозами, що загрожує життю, у першу годину після прийому препарату Мадопар® може бути корисним промивання шлунка. Після промивання шлунка необхідно призначити активоване вугілля у дозі 1 г/кг.

При виникненні ажитації показане симптоматичне лікування, наприклад, бензодіазепінами. У відповідних випадках застосовують симптоматичне лікування артеріальної гіпертензії (антигіпертензивні засоби) та артеріальної гіпотензії (збільшення об'єму циркулюючої крові, катехоламіни). Залежно від результатів моніторингу і гемодинамічного стану може бути призначене протиаритмічне лікування пацієнтам із серцево-судинними хворобами та/або хворим літнього віку.

## ***Побічні реакції.***

Категорії частоти побічних реакцій визначаються таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (повідомлення про ці реакції надходять добровільно від популяції невизначеної чисельності, тому не завжди можна достовірно оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із експозицією лікарського засобу).

Небажані ефекти, що спостерігалися в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, були нечастими і більш легкими, ніж ті, що виникали при дозуванні, що зазвичай застосовують при лікуванні хвороби Паркінсона.

#### Клінічні дослідження.

##### *Синдром неспокійних ніг.*

Об'єднані дані двох плацебо-контрольованих перехресних клінічних досліджень за участю загалом 85 пацієнтів наведено в таблиці 1 відповідно до класу системи органів MedDRA. Перелічено всі небажані ефекти, повідомлені більше одного разу у групі активного лікування.

Таблиця 1. Резюме небажаних ефектів у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, які отримували лікування леводопою/бенсеразидом, у дослідженнях M43052 та M43060 з активним лікуванням і плацебо

| Небажані ефекти                         | леводопа/бенсеразид |     | Категорія частоти |
|---|---------------------|-----|-------------------|
|   | n = 85              |     |                   |
|   | n                   | %   |                   |
| <i>Інфекції та інвазії</i>              |                     |     |                   |
| Фебрильна інфекція                      | 4                   | 4,7 | часто             |
| Риніт                                   | 3                   | 3,5 | часто             |
| Бронхіт                                 | 2                   | 2,3 | часто             |
| <i>З боку нервової системи</i>          |                     |     |                   |
| Головний біль                           | 5                   | 5,8 | часто             |
| Загострення синдрому неспокійних ніг    | 2                   | 2,3 | часто             |
| Запаморочення                           | 3                   | 3,5 | часто             |
| <i>Обстеження</i>                       |                     |     |                   |
| Зміни ЕКГ*                              | 2                   | 2,3 | часто             |
| Підвищення артеріального тиску          | 2                   | 2,3 | часто             |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> |                     |     |                   |
| Сухість у роті                          | 3                   | 3,5 | часто             |
| Діарея                                  | 2                   | 2,3 | часто             |
| Нудота                                  | 2                   | 2,3 | часто             |

\* Серцеві аритмії

Небажані ефекти в післяреєстраційний досвід.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Повідомлялося про гемолітичну анемію, помірну і транзиторну лейкопенію та тромбоцитопенію і зменшення тривалості протромбінового часу.

При застосуванні препарату Мадопар® спостерігалось підвищення азоту сечовини крові. У пацієнтів, які тривало отримують препарати, що містять леводопу, рекомендується регулярно контролювати формулу крові, функцію печінки і нирок.

#### Порушення обміну речовин, метаболізму.

Спостерігалась анорексія.

Повідомлялось про транзиторне і загалом незначне підвищення рівнів амінотрансфераз (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази) і лужної фосфатази. Повідомлялося про підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

#### Психічні порушення.

Пацієнти з хворобою Паркінсона можуть страждати від депресії. Можуть виникати ажитація, тривога, безсоння, галюцинації, манія, зміни поведінки, агресивність, кошмарні сновидіння і часова дезорієнтація, особливо у пацієнтів літнього віку і у пацієнтів із вказаними розладами в анамнезі.

Депресія з суїцидальними думками можуть спостерігатися на фоні лікування препаратом Мадопар®, однак вказані симптоми можуть бути проявом основного захворювання.

Порушення контролю імпульсів й адиктивна чи obsесивно-компульсивна поведінка (наприклад компульсивні витрати або покупки, імпульсивне переїдання або компульсивне переїдання) можуть виникати під час лікування препаратом Мадопар®. Так, повідомлялося про випадки патологічної схильності до азартних ігор та підвищення лібідо, зокрема гіперсексуальність (див. розділ «Особливості застосування»).

*Частота невідома:* синдром дофамінової дисрегуляції.

Синдром дофамінової дисрегуляції є адиктивним розладом у деяких пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мадопар®. У таких пацієнтів спостерігається компульсивне неправильне застосування допамінергічних препаратів, прийом більших доз, ніж необхідно для адекватного контролю моторних симптомів хвороби Паркінсона. В деяких випадках це може призвести до тяжкої дискінезії (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Порушення з боку нервової системи.

У пацієнтів, які приймають препарат Мадопар®, може розвинути синдром неспокійних ніг.

Повідомлялося про головний біль.

Застосування препарату Мадопар® асоціюється з сонливістю, дуже рідко – із вираженою сонливістю вдень та епізодами раптового засинання (див. розділ «Особливості застосування»).

На пізніших стадіях лікування або при застосуванні високих доз у пацієнтів із хворобою Паркінсона можуть виникати мимовільні рухи (наприклад, на зразок хореї або атетозу), які загалом можна усунути або досягти переносимості шляхом зниження дози препарату.

При довготривалому застосуванні можливі коливання терапевтичної відповіді. Вони включають феномени «завмирання», «виснаження ефекту дози» та «включення–виключення», які загалом можна зменшити або досягти переносимості шляхом корегування дози або призначення менших доз зі збільшенням частоти прийому препарату. Згодом можна підвищити

дозу з метою посилення терапевтичного ефекту.

Повідомлялося про випадки втрати чи зміни смаку.

*У пацієнтів із синдромом неспокійних ніг.*

Погіршення (у вигляді зміни часу появи симптомів з вечірнього та нічного часу на початок дня та вечір) перед наступною вечірньою дозою є найпоширенішим небажаним ефектом довгострокової допамінергічної терапії.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Можуть спостерігатися серцево-судинні порушення (наприклад аритмії, ортостатична гіпотензія). Ортостатичні розлади загалом зменшувались після зниження дози препарату Мадопар®.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Спостерігалось зниження апетиту, нудота, блювання, діарея, сухість у роті. Ці побічні явища, які можуть бути на початковій стадії лікування, можна значною мірою зменшити, якщо приймати препарат Мадопар® під час їди або принаймні з їжею з низьким вмістом білка чи з рідиною, а також якщо підвищувати дозу повільно. Зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні леводопи.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини.

Можуть виникати алергічні реакції з боку шкіри, такі як свербіж і висипання.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи.

Незначна зміна кольору сечі до червоного, який темнішає при відстоюванні.

Лабораторні обстеження.

Транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ) і лужної фосфатази. Також повідомлялося про підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Протягом лікування препаратом Мадопар® спостерігалось підвищення рівня азоту сечовини крові.

Також може виникати зміна кольору або забарвлення інших рідин або тканин організму, зокрема слини, язика, зубів або слизової оболонки рота.

Інші розлади.

Припливи і підвищене потовиділення при застосуванні леводопи.

***Термін придатності.***

4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С в щільно закритій пляшці з метою захисту від вологи.

**Упаковка.**

По 100 таблеток у пляшці із коричневого скла. По 1 пляшці у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Грензахерштрассе 124, 4058 Базель, Швейцарія